

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-3135

(43) 公開日 平成8年(1996)1月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/70				
A 6 1 K 31/445	ACB			
	AEN			
C 0 7 D 409/04	2 1 1			

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平7-94676

(22) 出願日 平成7年(1995)4月20日

(31) 優先権主張番号 特願平6-81499

(32) 優先日 平6(1994)4月20日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000066

味の素株式会社

東京都中央区京橋1丁目15番1号

(72) 発明者 牧野 眞吾

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央研究所内

(72) 発明者 東海林 政孝

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央研究所内

(72) 発明者 蟻坂 はるみ

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央研究所内

最終頁に続く

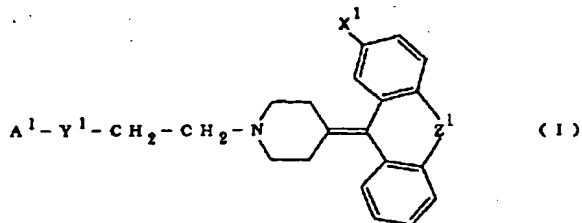
(54) 【発明の名称】 ビペリジン誘導体及びそれを含有するセロトニン拮抗薬

(57) 【要約】

【目的】セロトニン2レセプターを強力かつ特異的に阻害し、副作用の少ないセロトニン拮抗薬及び抗血小板薬を提供する。

【構成】下記一般式(1)で表されるビペリジン誘導体またはその塩。例えば1-ホルミル-N-(2-(4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イルデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニコチン酸アミドがあげられる。

【化1】

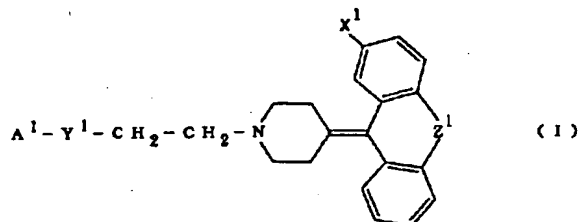


1

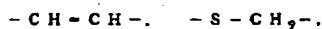
【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(Ⅰ)で表されるビペリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有するセロトニン拮抗薬。

【化1】

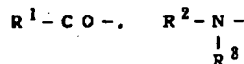


式中、A¹ は、置換基を有してもよいピリジル、ビペリ



【請求項2】A¹ が置換基を有し、その置換基が次のいずれかである請求項1記載のセロトニン拮抗薬。

【化4】



基中、R¹ は、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基もしくはアルコキシ基、アルキル基で置換されていてもよいアミノ基またはアシルアミノアルキル基を表わし、R² 及びR³ は、同一もしくは異なって、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、アシル基もしくはアルコキシカルボニル基またはアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基を表わす。

【請求項3】置換基が、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル※

2

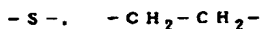
* ジル、ビペリジン、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノもしくはビペラジニル基、置換基を有する炭素原子数1～8のアルキル基、置換基を有する炭素原子数4～8のシクロアルキル基または置換基を有してもよい炭素原子数1～8のアルコキシ基を表わし、X¹ は、水素原子またはハロゲン原子を表わし、Y¹ は、次のいずれかの有機基で、基中、nは0～4の整数を表わし、

【化2】



Z¹ は、次のいずれかの有機基を表わす。

【化3】



※ ル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N-ホルミルグリシル、N-アセチルグリシル、N-ホルミル-β-アラニル、N-アセチル-β-アラニル、N-メチル-N-ホルミル、N-メチル-N-アセチル、N-メチル-N-プロピオニル、N-エチル-N-ホルミルまたはN-エチル-N-アセチルである請求項1記載のセロトニン拮抗薬。

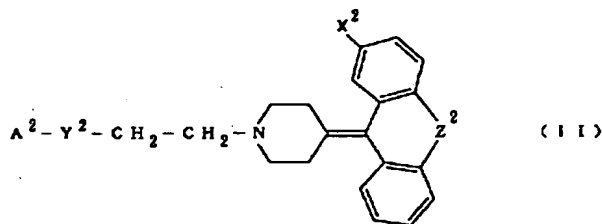
【請求項4】Y¹ が、-CONH-基である請求項1記載のセロトニン拮抗薬。

【請求項5】Z¹ が、-CH=CH-基である請求項1記載のセロトニン拮抗薬。

【請求項6】上記一般式(Ⅰ)で表されるビペリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血小板薬。

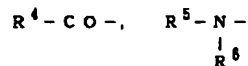
【請求項7】下記一般式(Ⅱ)で表されるビペリジン誘導体またはその塩。

【化5】



式中、A² は、置換基を有してもよいビペリジリル、ビペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノもしくはビペラジニル基、置換基を有する炭素原子数1～8のアルキル基、置換基を有する炭素原子数4～8のシクロアルキル基または置換基を有してもよい炭素原子数1～8のアルコキシ基を表わし、A² が置換基を有する場合、その置換基は次のいずれかである。

【化6】



基中、R⁴ は、炭素原子数1～6のアルキル基もしくはアルコキシ基、アルキル基で置換されていてもよいアミノ基またはアシルアミノアルキル基を表わし、R⁵ 及びR⁶ は、同一もしくは異なって、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、アシル基もしくはアルコキシカルボニル基またはアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基を表わす。X²、Y² 及びZ² は、それ

それ、 X^1 、 Y^1 及び Z^1 と同じ意味である。

【請求項8】 A^1 が置換基を有し、その置換基が、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル、カルバモイル、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N -プロピルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル、 N -ホルミルグリシル、 N -アセチルグリシル、 N -ホルミル- β -アラニル、 N -アセチル- β -アラニル、 N -メチル- N -ホルミル、 N -メチル- N -アセチル、 N -メチル- N -プロピオニル、 N -エチル- N -ホルミルまたは N -エチル- N -アセチルである請求項7記載のビペリジン誘導体またはその塩。

【請求項9】 Y^1 が、 $-\text{CONH}-$ 基である請求項7記載のビペリジン誘導体またはその塩。

【請求項10】 Z^1 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基である請求項7記載のビペリジン誘導体またはその塩。

【請求項11】1-メトキシカルボニル- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、1-アセチル- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、1- t -ブトキシカルボニル- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、1-カルバモイル- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、1-(N 、 N -ジメチルカルバモイル)- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、1-(N -アセチルグリシル)- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルビベコリン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル- N -アセチル)ビベコリン酸アミド、1-ホルミル-4-(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルカルバモイル)ビペラジン、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-

5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-アセチルアミノシクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-(1- t -ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸アミド、4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(2-エトキシカルボニルアミノ)エチル)ビペリジン、4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(2- t -ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ビペリジン、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-1-(1-アミノ)シクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-1-(1-アセチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-1-(1- t -ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-1-(1-ホルミルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-1-(1- N 、 N -ジメチルカルバモイルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-アミノブタン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-ホルミルアミノブタン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-アセチルアミノブタン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4- t -ブトキシカルボニルアミノブタン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-(N 、 N -ジメチルカルバモイルアミノ)-ブタン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-(N -メチル-アミノ)-ブタン酸アミド、 N -(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル-4-(N -メチル- t -ブトキシカルボニルアミノ)-ブタン酸アミド、1-ホルミル- N -(3-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))プロピルイ

ソニベコチン酸アミド、4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(3-t-ブトキシカルボニルアミノプロピル)ピペリジン、1-(3-アミノプロピル)-4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン、イソニベコチン酸1-ホルミル-2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル)エチル、1-(2-アミノエチル)-4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン、4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ピペリジン、1-ホルミル-N-(2-(4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル)エチル)イソニベコチン酸アミド、1-(2-アミノエチル)-4-(9-チオキサントリデン)ピペリジン、4-(9-チオキサントリデン)-1-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ピペリジン、1-ホルミル-N-(2-(4-(9-チオキサントリデン)-1-ビペリジニル)エチル)イソニベコチン酸アミド、1-ホルミル-N-(2-(4-(11H-ジベンゾ[b, e]チエピン-2-フルオロ-1-イリデン)-1-ビペリジニル)エチル)イソニベコチン酸アミド、1-(4-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル)ブチル)モルホリン、1-(4-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル)ブチル)チオモルホリン、1-(4-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル)ペンチル)モルホリン、1-(4-(4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル)ブチル)ビペリジンまたは1-(4-(4-(9-チオキサントリデン)ビペリジニル)ブチル)モルホリン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規セロトニン拮抗薬及び抗血小板薬に関し、さらに詳しくはセロトニン2レセプターを強力かつ特異的に阻害し、副作用の少ないセロトニン拮抗薬及び抗血小板薬に関する。

【0002】

【従来の技術】心筋梗塞、脳梗塞等の虚血性疾患には血栓の関与が大きく、特に動脈での血栓形成には血小板が重要な役割を果たしてと考えられている。従来の抗血小板薬にはアラキドン酸代謝阻害薬、血小板環状ヌクレオシド関連薬、トロンボキサンレセプター拮抗薬などがあり、アスピリンやチクロピジンなどが臨床において使用

されている。しかしながら、十分な効果が得られているとは言えず、更に有効性の高い薬剤が望まれていた。

【0003】一方、セロトニン(5HT)は血小板の α 顆粒中に貯蔵されており、種々の刺激による血小板の活性化に伴って放出され、血小板膜上のセロトニン2(5HT₂)レセプターを介して細胞内のカルシウムイオン濃度を上昇させ、血小板の凝集を引き起こすことが知られている。また、血管平滑筋上に存在する5HT₂レセプターは血管の収縮にも携わっていると考えられている。したがって5HT₂レセプター拮抗薬は血小板凝集抑制作用だけでなく、血管収縮抑制作用も期待できることから、強い抗血栓作用が得られる可能性がある。

【0004】

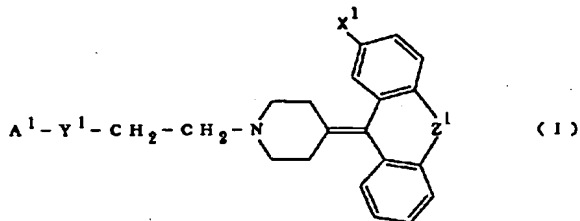
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、セロトニン2レセプターを強力かつ特異的に阻害し、副作用の少ないセロトニン拮抗薬及び抗血小板薬を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式(1)で表されるビペリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするセロトニン拮抗薬または抗血小板薬に関する。

【0006】

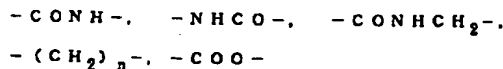
【化7】



式中、A¹は、置換基を有してもよいビリジル、ビペリジル、ビペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノもしくはビペラジニル基、置換基を有する炭素原子数1~8のアルキル基、置換基を有する炭素原子数4~8のシクロアルキル基または置換基を有してもよい炭素原子数1~8のアルコキシ基を表わし、X¹は、水素原子またはハロゲン原子を表わし、Y¹は、次のいずれかの有機基で、基中、nは0~4の整数を表わし、

【0007】

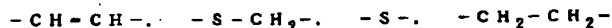
【化8】



Z¹は、次のいずれかの有機基を表わす。

【0008】

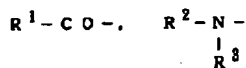
【化9】



上記一般式 (I) 中、 A^1 の置換基としては、次のいずれかが好ましい。

【0009】

【化10】



基中、 R^1 は、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基もしくはアルコキシ基、アルキル基で置換されていてもよいアミノ基またはアシルアミノアルキル基を表わし、 R^2 及び R^3 は、同一もしくは異なって、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、アシル基もしくはアルコキシカルボニル基またはアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基を表わす。

【0010】このようなものの具体的な例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カルバモ

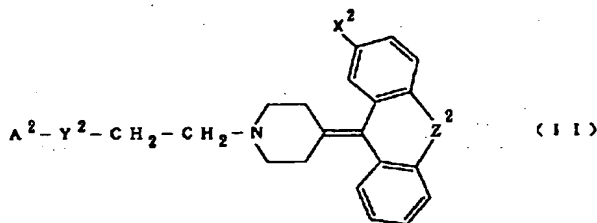
*イル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-ホルミルグリシル、N-アセチルグリシル、N-ホルミル-β-アラニル、N-アセチル-β-アラニル、N-メチル-N-ホルミル、N-メチル-N-アセチル、N-メチル-N-プロピオニル、N-エチル-N-ホルミルまたはN-エチル-N-アセチルがあげられる。

【0011】また、一般式 (I) 中の Y^1 の好ましい例としては、 $-CONH-$ 基があげられ、 Z^1 の好ましい例としては、 $-CH=CH-$ 基があげられる。

【0012】一般式 (I) で表される化合物中、下記一般式 (II) で表される化合物は、文献未収載の新規化合物である。

【0013】

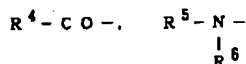
【化11】



式 (I) 中、 A^2 は、置換基を有してもよいビベリジル、ビベリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノもしくはビベラジニル基、置換基を有する炭素原子数1～8のアルキル基、置換基を有する炭素原子数4～8のシクロアルキル基または置換基を有してもよい炭素原子数1～8のアルコキシ基を表わし、 A^2 が置換基を有する場合、その置換基は次のいずれかである。

【0014】

【化12】



基中、 R^4 は、炭素原子数1～6のアルキル基もしくはアルコキシ基、アルキル基で置換されていてもよいアミノ基またはアシルアミノアルキル基を表わし、 R^5 及び R^6 は、同一もしくは異なって、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、アシル基もしくはアルコキシカルボニル基またはアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基を表わす。 X^2 、 Y^2 及び Z^2 は、それぞれ、 X^1 、 Y^1 及び Z^1 と同じ意味である。

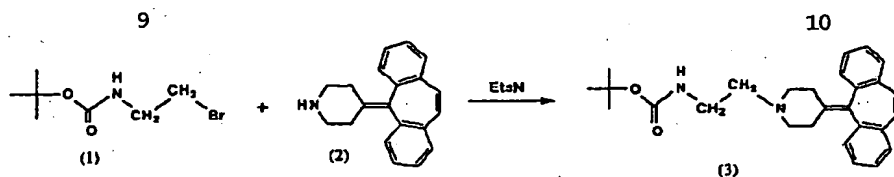
【0015】 A^2 の置換基としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カルバモイル、N-メチルカルバモ

イル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-ホルミルグリシル、N-アセチルグリシル、N-ホルミル-β-アラニル、N-アセチル-β-アラニル、N-メチル-N-ホルミル、N-メチル-N-アセチル、N-メチル-N-プロピオニル、N-エチル-N-ホルミルまたはN-エチル-N-アセチル等が好ましく、また、 Y^2 および Z^2 としては、それぞれ、 $-CONH-$ 基、 $-CH=CH-$ 基が好ましい。

【0016】上記一般式 (I) で表されるビベリジン誘導体は、例えば特開平3-47168号公報記載の方法等、公知の方法によって製造することができる。一例を示せば、一般式 (I) に包含される4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ビベリジン(化合物(3))は、反応スキーム1に示すようにN-*t*-ブトキシカルボニル-2-プロモエチルアミン(化合物(1))と4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ビベリジン(化合物(2))をトリエチルアミン等の塩基の存在下に縮合し容易に得ることができる。

【0017】

【化13】

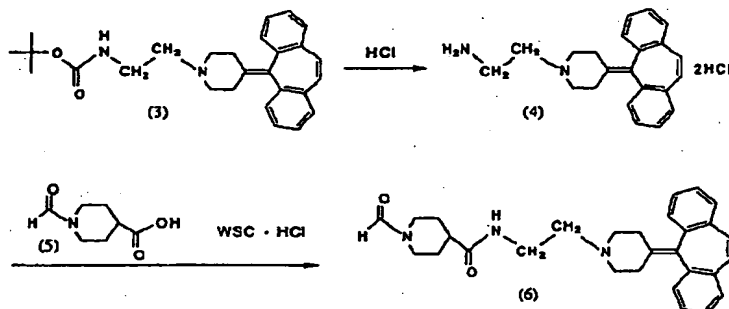


【0018】同様に一般式(1)に包含される1-ホルミル-N-(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ピペリジニル)エチルイソニペコチン酸アミド(化合物(6))は、反応スキームIIに示すように、化合物(3)を4M塩酸

* 去した化合物(4)と1-ホルミルイソニペコチン酸(化合物(5))を1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合することにより容易に得ることができる。

【0019】

【化14】



このような製造方法により得られた反応生成物は、フリー体またはその塩として単離生成される。単離生成は、抽出、濃縮、留去、結晶化、各種クロマトグラフィー等によって行なうことができる。

【0020】またピペリジン誘導体の塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、リンゴ酸、トシル酸、メタンスルホン酸、ベンゼン

【0021】一般式(1)で表されるピペリジン誘導体はセロトニン拮抗作用を示し、虚血性疾患、血栓症、塞栓症、精神(鬱、不安)疾患、糖尿病合併症、動脈硬化症、高血圧症、不整脈症、片頭痛、微小循環不全症等の治療薬として有用である。

【0022】さらに本ピペラジン誘導体は、抗血小板薬としても特に有用であり、各種虚血性疾患、血栓症、塞栓症、血管炎、糖尿病合併症、動脈硬化症、腎疾患、慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛、冷感等の治療薬として用いることができ、循環不全に伴う各種阻血症の改善や虚血性心疾患の外科的治療後の再狭窄予防及び血液循環の改善のための治療薬としても使用することが可能である。

【0023】一般式(1)のピペリジン誘導体をセロトニン拮抗薬または抗血小板薬として使用する場合の投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量は患者の年齢、体重、状態および投与法によって異なるが、成人への一日当りの投与量としては、通常、経口投

与の場合で0.01~500mg、好ましくは0.1~50mgであり、非経口投与の場合で1μg~100mg、好ましくは0.01~10mgである。

【0024】剤形としては、錠剤、散剤、糖衣剤、乳化剤、カプセル剤または溶液剤等の通常の製剤形を用いることが可能であり、通常の製剤助剤を用いて常法にしたがって製造することができる。

【0025】

30 【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0026】製造例A 1-メトキシカルボニル-N-(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ピペリジニル)エチルイソニペコチン酸アミド塩酸塩の合成

【0027】工程1 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルプロマイドの合成

2-アミノエチルプロマイド臭化水素酸塩35.77g (174.6mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボネート22.80g (104.5mmol)をエーテル300mlと水300mlの混合溶媒に加えた後、炭酸水素ナトリウム44.00g (523.7mmol)を徐々に加え室温で一夜攪拌した。エーテル層を1N塩酸80ml、次いで飽和食塩水80mlで洗浄し、粉末硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し表題化合物を得た。収量 21.57g (96.25mmol) 収率 92%

50 【0028】工程2 4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ピペリジンの合成

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノエチルブロマイド
4.5 g (20.1 mmol)、4-(5H-ジベンゾ
[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン
2.7 g (10.0 mmol) 及びトリエチルアミン
4.2 ml (30 mmol) をアセトニトリル (300
ml) に加え、50℃の油浴中で16時間攪拌した。室
温に戻し溶媒を留去した後に、酢酸エチル300 ml に
溶解し不溶物を濾去し、1N塩酸100 ml、1N水酸
化ナトリウム100 ml 及び飽和食塩水100 ml で洗
浄した。粉末硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去
し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表
題化合物を得た。

収量 3.6 g (8.6 mmol) 収率 86%
【0029】工程3 1-(2-アミノエチル)-4-
(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリ
デン)ピペリジン二塩酸塩の合成

4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-
イリデン)-1-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミ
ノ)エチルピペリジン8.47 g (20.4 mmol) をジクロロメタン100 ml に溶解させた後、4M
塩酸/ジオキサン100 ml を加え室温で1時間攪拌し
た。溶媒を留去し表題化合物(8.56 g)を得た。

【0030】工程4 1-*t*-ブトキシカルボニル-N
(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプ
テン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイ
ソニベコチン酸アミドの合成

1-(2-アミノエチル)-4-(5H-ジベンゾ
[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン
二塩酸塩2.3 g (6.0 mmol)、1-*t*-ブトキ
シカルボニルイソニベコチン酸1.6 g (7.2 mmol)、
トリエチルアミン3.0 ml (21.6 mmol) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ
ル)-カルボジイミド塩酸塩1.4 g (7.2 mmol)
1)を混合し、室温で一夜攪拌した。溶媒を留去した
後、ジクロロメタン100 ml に溶解し、1N塩酸10

0 ml、1N水酸化ナトリウム100 ml 及び飽和食塩
水50 ml で洗浄した。溶媒を留去し、シリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 2.0 g (3.8 mmol) 収率 63%

【0031】工程5 N-(2-(4-(5H-ジベン
ゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビ
ペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド二塩酸塩
の合成

1-*t*-ブトキシカルボニル-N-(2-(4-(5H
-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)
-1-ビペリジニル))エチルイソニベコチン酸アミド
0.10 g (0.185 mmol) に4M塩酸/ジオキ
サン10 ml を加え室温で1時間攪拌し溶媒を留去し標
題化合物を得た。

収量 0.093 g (0.186 mmol) 収率 1
00%

【0032】工程6 1-メトキシカルボニル-N-
(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプ
テン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチルイソ
ニベコチン酸アミド塩酸塩の合成

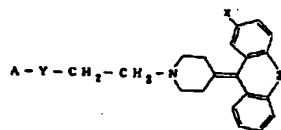
N-(2-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘ
プテン-5-イリデン)-1-ビペリジニル))エチル
イソニベコチン酸アミド二塩酸塩0.59 g (1.18
mmol) 及びトリエチルアミン0.8 ml (5.70
mmol) をジクロロメタン50 ml に溶解した後、ク
ロロギ酸メチル0.1 ml (1.40 mmol) を加え
1時間攪拌した。ジクロロメタン100 ml を加え、水
70 ml、1N水酸化ナトリウム70 ml 及び飽和食塩
水70 ml で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーで精製し、塩酸塩に変換し表題化合物を得た。

収量 0.39 g (0.75 mmol) 収率 63%

【0033】製造例Aと同様にして、表1~3に示す化
合物を製造した。

【0034】

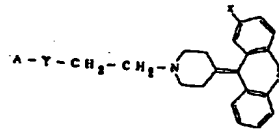
【表1】










	A	Y	X	Z	pK ₁	pI _{C₅₀}
1		-CONH-	H	-CH=CH-	8.2	7.5
2					8.6	7.3
3					8.4	7.2
4					8.5	7.2
5					8.0	6.5
6					-	6.9
7					8.5	6.7
8					7.9	6.6
9					7.8	7.1
10					8.8	-
11					8.8	7.0
12					8.6	6.6
13					9.3	-

【0035】

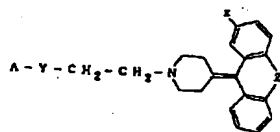
【表2】








	A	Y	X	Z	pK ₁	p[C ₅₀]
1 4	(CH ₂) ₅ COCONH 	-CONH-	H	-CH-CH-	-	-
1 5					-	-
1 6	CH ₂ CH ₂ O-				-	7.6
1 7	(CH ₂) ₅ CO-				-	7.0
1 8	 NH ₂				8.9	7.3
1 9	 NHCOCH ₃				8.8	6.4
2 0	 NHCOOC(CH ₂) ₅				8.0	6.3
2 1	 NHCHO				7.8	6.5
2 2	 NHCON(CH ₂) ₅				8.2	5.8
2 3	H ₂ N(CH ₂) ₅ -				-	7.6
2 4	HCONH(CH ₂) ₅ -				9.8	7.2
2 5	CH ₃ CONH(CH ₂) ₅ -				9.2	6.6
2 6	(CH ₂) ₅ COCONH(CH ₂) ₅ -				-	7.2

【0036】

【表3】



	A	Y	X	Z	p <i>K</i> _i	p <i>C</i> ₅₀
27	(CH ₂) ₈ NCONH(CH ₂) ₈ -	-CONH-	H	-CH=CH-	9.2	6.9
28	CH ₂ NH(CH ₂) ₈ -				-	6.6
29	(CH ₂) ₈ COCON(CH ₂) ₈ - CH ₂				-	7.1
30	HCO-N 	-CONHCH ₂ -			8.8	6.4
31	(CH ₂) ₈ CO-				8.8	-
32	H ₂ N-	-CH ₂ -			-	-
33	HCO-N 	-COO-			8.8	7.4
34	H ₂ N-	-		-CH ₂ -CH ₂ -	-	-
35	(CH ₂) ₈ CO-	-CONH-			8.8	-
36	HCO-N 				8.9	5.8
37	H ₂ N-	-		-S-	8.4	5.0
38	(CH ₂) ₈ CO-	-CONH-			9.1	7.3
39	HCO-N 				9.2	7.1
40	HCO-N 		F	-S-CH ₂ -	7.1	5.6

【0037】製造例B 1-(4-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビベリジニル)ブチル)モルホリンの合成

工程1 1-(4-オキソ-4-モルホリノブチリル)-4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ビベリジンの合成

4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ビベリジン0.27g (1.0mmol)、無水こはく酸0.12g (1.2mmol)及びトリエチルアミン0.17ml (1.2mmol)をジクロロメタン50ml中、室温で一時間攪拌した後、モルホリン0.14ml (1.6mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩0.27g (1.4mmol)を加えさらに室温で8時間攪拌した。1N塩酸30ml、1N水酸化ナトリウム30ml及び飽和食塩水30mlで洗浄した後、粉末硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 0.44g (1.0mmol) 収率 100%

【0038】工程2 1-(4-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ビベリジニル)ブチル)モルホリン二塩酸塩の合成

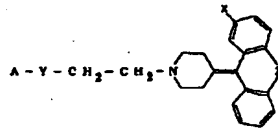
1-(4-オキソ-4-モルホリノブチリル)-4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ビベリジン0.44g (1.0mmol)をテトラヒドロフラン(60ml)中で水素化アルミニウムリチウム0.38g (10.0mmol)と0℃で反応させた後、常法と同様にして処理し、表題化合物を得た。






収量 0.32g (0.66mmol) 収率 66%

【0039】製造例Bと同様にして、表4に示す化合物を製造した。

【0040】

【表4】



	A	Y	X	Z	pKi	pIC ₅₀
41		-(CH ₂) ₄ -	H	-CH=CH-	8.2	6.9
42					8.7	6.6
43					7.3	-
44		-(CH ₂) ₄ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	7.9	-
45				-S-	8.1	-

【0041】試験例1

セロトニン2レセプターに対する結合親和性の評価をウシの脳皮質の膜標本を用いて行った。50mg（湿重量）/mlに調製したウシ膜標本200μlに3nM [³H]-ケタンセリン200μlと1.7%エタノールに溶解した試験薬物溶液200μlを加え混和した。これを25℃で30分間インキュベートした後、グラスフィルターで濾過し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合は10⁻⁶MのLY53857にて定義した。[³H]-ケタンセリンによる特異的結合を50%抑制する試験薬物の濃度（IC₅₀値）を求め、下式よりKi値を算出した。結果はKi値の負の対数（pKi値）で表わした。

【0042】

【数1】

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

【0043】式中、K_dは結合の解離定数を、[L]は[³H]-ケタンセリンの濃度を表わす。表1～表4の結果より、本発明のビベリジン誘導体がセロトニン2レセプターに強い結合親和性を示すことが分かる。

【0044】試験例2

セロトニン拮抗作用に基づくin vitroでの血小板凝集抑制作用の測定をSD系ラット（体重約300～400g、雄性）の血小板を用いて行った。ジエチルエーテル麻酔下、ラットの腹部大動脈より得た0.38%クエン酸加血より、多血小板血漿（PRP）および乏血小板血漿（PPP）を分取し、PRPの血小板濃度をPPPを用いて5×10⁸個/mlに調節した。次に、このPRPに0.4%エタノール水溶液に溶解した試験薬物を添加し、37℃で3分間インキュベートした後、アデノシ

ンニリン酸（ADP）を0.5μMあるいは0.8μM添加したときおよびADPを0.5μMあるいは0.8μMとセロトニンを5μMを添加したときに惹起される血小板の凝集をPRPの光透過度の上昇として測定した。試験薬物無添加の時のセロトニンによる血小板の凝集増強分を、50%抑制する試験薬物の濃度の負の対数をpIC₅₀として算出した。結果を表1～4に示した。これらの結果より、本発明のビベリジン誘導体がセロトニンによる血小板凝集を強く抑制していることが分かる。

【0045】試験例3

セロトニン拮抗作用に基づくex vivoでの血小板凝集抑制作用の測定をSD系ラット（体重約210～330g、雄性）を用いて行った。試験薬物をアラビアゴムに溶解あるいは懸濁し、表6に示す投与量で経口投与した。試験薬物投与2時間後にラットをジエチルエーテルで麻酔し、腹部大動脈より得た0.38%クエン酸加血より、PRPおよびPPPを分取した。PRPの血小板濃度はPPPを用いて5×10⁸個/mlに調製した。次に、このPRPを37℃で3分間インキュベートした後、ADPを0.7μM添加したときおよびADPを0.7μMと同時にセロトニンを5μMを添加したときに惹起される血小板の凝集をPRPの光透過度の上昇として測定した。各群のADP単独添加時の凝集及びADP、セロトニン同時添加による最大凝集率を測定し、セロトニンに由来する増強凝集分を算出した。アラビアゴム投与群のセロトニンに由来する凝集増強分を100%とし、試験薬物投与群のセロトニンに由来する凝集増強分を指標として試験薬物の効果を判定した（n=3）。結果を表5に示した。

【0046】

【表5】

試験薬物	投与量 (mg/kg)	5HT凝集増強 (%)
アラビアゴム	—	100
No. 3の化合物	0.1	75.7
	0.3	57.3
	1	24.3
	3	27
	10	-2.7
No. 9の化合物	0.3	57.3
No. 17の化合物	0.3	50.7
No. 18の化合物	0.3	94.9
No. 38の化合物	0.3	82.4
No. 39の化合物	0.3	54.5
No. 41の化合物	0.3	91.5

【0047】表の結果より、本発明のビペリジン誘導体は、経口投与によってもセロトニンによる血小板凝集を強く抑制していることが分かる。

【0048】試験例4

中枢におけるセロトニン拮抗作用をマウスの5-ヒドロキシトリプトファン (5HTP) 誘発head twitch に対する抑制効果により検討した。前日から絶食させたICRマウス (体重27~32g、雄性) を用い、試験薬物 1、3、10、30mgをそれぞれ水100mlに溶解し、体重1kg当り10mlを5HTP投与の90分前に経口投与した。コントロールとしては5%アラビアゴムを使用した。カルビドーバ (6mg/kg) を皮下投与した15分後、5HTP (180mg/kg) を腹腔内投与した。5HTP投与後15分から2分間のhead twitch の回数を数え、5%アラビアゴム投与群のhead twitch 回数を50%に抑制する薬物濃度を求めた。結果*

*を表6に示した。

【0049】

【表6】

試験薬物	LD ₅₀ (mg/kg)
No. 3の化合物	0.39
シクロヘプタジン	0.12

【0050】表の結果より、本発明のビペリジン誘導体は中枢に対する作用が低く、安全性の高いものであることが分かる。

【0051】

【発明の効果】本発明のビペリジン誘導体は、セロトニン2レセプターに対して特異的に強い親和性を示し、セロトニン拮抗作用を有するものであり、セロトニンに起因する疾患、例えば抗血小板薬として臨床上有用な薬剤となりうるものである。

フロントページの続き

(72)発明者 山本 浩史

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央研究所内

(72)発明者 吉元 良太

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央研究所内